

別紙 1

厚生労働科学研究費補助金

認知症政策研究事業

日本人認知症ゲノム解析を出発点としたオミックス-臨床情報統合解析による
疾患関連パスウェイの解析から診断、治療への応用に関する研究

平成30～令和2年度 総合研究報告書

研究代表者 尾崎 浩一

目 次

I. 総合研究報告

日本人認知症ゲノム解析を出発点とした ----- 1

オミックス-臨床情報統合解析による疾患

関連パスウェイの解析から診断、治療

への応用に関する研究

尾崎浩一、新飯田俊平、重水大智

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 17

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

総合研究報告書

日本人認知症ゲノム解析を出発点としたオミックス-臨床情報統合解析による
疾患関連パスウェイの解析から診断、治療への応用に関する研究

研究代表者 尾崎 浩一

（国立長寿医療研究センター・メディカルゲノムセンター・臨床ゲノム解析推進部 部長）

研究要旨 認知症、特に多くを占めるアルツハイマー病には根本治療法は無く、近年、様々な薬剤の臨床治験が進められているが未だ成果が上がっていないのが現状である。根本的な疾患の原因を突き止めてエビデンスに基づく創薬やドラッグリポジショニング、早期予知による発症の阻止を目指すことが必要となる。認知症は環境と遺伝因子が複雑に関与して発症することが知られているが、近年の疫学研究により遺伝因子の重要性が強く浮かび上がってきている。このような背景のもと、これまでに欧米において認知症のゲノムワイド関連解析（GWAS）が大規模に施行され疾患関連座位群が同定されているが、日本人において再現されたのはわずか数座位にとどまっておき、ほぼ未解明であると言っても過言では無い。このギャップは欧米人と日本人のゲノム構造の違いに依存すると考えられ、日本人ゲノム構造に特化した解析が疾患の根本的な原因を探るには重要になるとともに、臨床情報等も加味してその機能的な側面を解明することがエビデンスに基づく診断、治療の開発に必要なことになる。本研究では認知症のサブタイプおよび様々な臨床情報に着目し、日本人、アジア人に特化した全ゲノムジェノタイピングプラットフォームによる大規模ゲノムワイド関連解析（GWAS）やそのメタ解析、全エクソーム、全ゲノム解析による網羅的な疾患感受性遺伝子の同定を出発点として、次世代シーケンサーを駆使した全RNA配列解析からの遺伝子発現、バリエーション（スプライシング等を含む）情報等といったオミックス解析情報を遺伝統計学的に統合することによる疾患の真の遺伝的バリエーション、ゲノム領域、関連機能の同定、解析を進める。さらに、これら真の疾患関連分子情報を用いた機械学習、人工知能等による *in silico*での疾患感受性分子生体内パスウェイの解明を進め、既存の薬剤のターゲットとなる分子パスウェイと相互比較することにより、ドラッグリポジショニング等の迅速な治療薬、予防薬の発見に繋がる解析を目指す。また、これらのオミックス情報と年齢、性別や血圧等の一般臨床データはもとより将来的にはMMSE等の認知機能の指標や磁気共鳴画像（MRI）やPET画像といった情報を含む臨床情報を機械学習、人工知能など様々なアルゴリズム、パイプラインを用いて統合解析することにより個人に適合した正確な診断法、画期的な治療法と言ったプレジジョン・メディシンが可能になる。

研究分担者

新飯田俊平 国立長寿医療研究センター
メディカルゲノムセンター
重水 大智 国立長寿医療研究センター
メディカルゲノムセンター
臨床ゲノム解析推進部

A. 研究目的

アルツハイマー型認知症については治療法がなく、様々な薬剤の臨床治験が進められているが未だ成果が上がっていないのが現状であり、根本的な疾患の原因を突き止めてエビデンスに基づく創薬やドラッグリポジショニング、早期予知による発症の阻止を目指すことが必要となる。認知症は環境と遺伝因子が複雑に関与して発症することが知られているが、近年の疫学研究により遺伝因子の重要性（遺伝率60～80%）が強く浮かび上がってきている。このような背景のもと、これまでに欧米において認知症のゲノムワイド関連解析（GWAS）が大規模に施行され疾患関連座位群が同定されているが、日本人において再現されたのはわずか数座位にとどまっており、ほぼ未解明であると言っても過言では無い。このギャップは欧米人と日本人のゲノム構造の違いに依存すると考えられ、日本人ゲノム構造に特化したゲノム解析が疾患の根本的な原因究明に重要になるとともに、臨床情報等も加味してその機能的な側面を解明することがエビデンスに基づく診断、治療の開発に必要な。本研究では日本人、アジア人に特化した全ゲノムジェノタイプングプラットフォームによる大規模ゲノムワイド関連解析（GWAS）やそのメタ解析、全エクソーム、全ゲノム解析による網羅的な疾患感受性遺伝子の同定を出発点として、次世代シーケンサーを駆使した全RNA配列解析からの遺伝子発現、バリアン

ト（スプライシング等を含む）情報等といったオミックス解析情報を遺伝統計学的に統合することによる疾患の真の遺伝的バリエーション、ゲノム領域、関連機能の同定、解析を進める。さらに、これら真の疾患関連分子情報を用いた機械学習等による *in silico*での疾患感受性分子生体内パスウェイの解明を進め、ドラッグリポジショニング等の迅速な治療薬、予防薬の発見に繋がる解析を目指す。また、これらのオミックス情報と臨床情報を統合して機械学習等を駆使した正確な発症予知、予測を目指したバイオマーカーの探索、開発に繋げる（図1）。

B. 研究方法

国立長寿医療研究センター・メディカルゲノムセンター・バイオバンク（NCGGバイオバンク）、新潟大学脳研究所およびバイオバンクジャパンによりリクルートされた認知症及びコントロールサンプルを用いて解析を行った。約22,700例のDNAについてはillumina社のアジアスクリーニングアレイ（ASA）およびジャポニカアレイによるジェノタイプングを施行した。ASAデータについては理化学研究所にて構築された日本人約7,000人の全ゲノム配列等によるインピュテーション解析を施行した。今回GWASを施行したアルツハイマー病（LOAD）3,962例、コントロール4,074例の内、NCGGサンプルについてはジャポニカアレイにより全ゲノムジェノタイプングを行い、東北メディカルメガバンクにおいて3,500人の全ゲノムリファレンス配列により構築されたパネルを用いてインピュテーション解析を行った。新潟データ（Affymetix GeneChip 6.0アレイ）については1000ゲノムデータを用いてインピュテーションを行った。ゲノムワイド関連解析（GWAS）は plinkソフトウェアにより施行した。本GWASにより同定した新規有意座位（ $P < 5 \times 10^{-6}$ ）につい

てはマルチプレックスPCR-インベーター法を用いてLOAD 1,216例、コントロール2,446例を用いた再検証解析を施行した。トランスエスニックGWASは日本人GWAS統計値と欧米人 (IGAPステージ1データ ; AD 21,982サンプル、コントロール 41,944サンプル) 統計値についてメタ解析を行った。*APOE*ジェノタイプについては、1000ゲノムデータ

(<http://www.internationalgenome.org/>) よりアフリカ人、アメリカ人、ヨーロッパ人、東アジア人 (日本人を除く)、日本人rs429358、rs7412 SNP多型を取得し、それぞれの4アレル頻度について、NCGGデータと比較した。全RNA解析についてはNCGGバイオバンクのバフィーコートより高純度のRNAを抽出し、全RNA配列解析用ライブラリ作製キット (TruSeq Stranded Total RNA Sample Preparation Kit ; イルミナ社) を用いて、高精度のRNAライブラリを構築した。全RNA配列解析については外注 (ジーンウィズ株式会社、タカラバイオ株式会社) にてデータを得た。全エクソーム解析のパイプラインについては図2に示した。全エクソーム解析は202例の*APOE* e4 ADリスクアレルを持たないAD患者由来DNAについてHiSeq2500 (イルミナ社) を用いて配列決定をおこなった。SHARPIN遺伝子におけるターゲット再配列解析をLOAD 240例、コントロール 240についてサンガーシーケンス法により行った。同定したSHARPINバリエントの機能解析として、正常、バリエントタンパクでの細胞内局在の違いはHEK293細胞にmyc tag配列を付加した正常及びバリエントタンパクを強制発現し、myc tag抗体を用いた免疫染色により蛍光顕微鏡を用いて行った。また、炎症の中心的なメディエーターであるNuclear factor kappa B (NFkB)の活性に与えるバリエントの影響については、安定的にルシフェラーゼ

遺伝子を発現するHEK293細胞を構築し、この細胞に正常およびバリエントタンパクを強制発現することにより行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て施行されている。すべての検体において書面による同意を取得していると共に、研究対象者個人の尊厳と人権の尊重、個人情報の保護等について倫理的観点から十分に配慮しながら研究を遂行している。研究参加者のプライバシーを尊重し、結果については秘密を厳守し、研究の結果得られるいかなる情報も研究目的以外に使用されることは行わない。また、ゲノム情報を保存するサーバ等の記憶媒体に個人を特定できるような情報を一緒に格納していない。国立研究開発法人国立長寿医療研究センターの定める「保有する個人情報の保護に関する規程」に基づき、個人情報保護管理者が厳格に守秘する。

C. 研究結果

認知症を含むDNA検体約22,700例についてASA、ジャポニカアレイによるジェノタイプデータおよび1,000例のバフィーコートからの全RNA配列の蓄積、データベース化を進めている (表1)。今回進めたGWASのストラテジーを図3に示した。クオリティーコントロール解析を施行し、日本人計8,036例を用いたAD GWAS (図4) およびその再検証解析を進めた (計11,698例)。このGWASで新規に示唆的な有意性 ($P < 5 \times 10^{-6}$) を示す座位を7個発見し再検証解析を行った。第4番染色体上のFAM47E遺伝子内に存在するバリエントはGWAS有意性 ($P < 10^{-8}$) を示し、オッズ比0.65と比較的強く関連することが示された

(表2)。このバリエーションは日本人で頻度が高く、民族特異的疾患感受性バリエーションであると考えられた。このバリエーションはアミノ酸変化を伴うものではなかったため、遺伝子発現に与える影響（遺伝子発現質的量的座位；eQTL）について公的なデータベースを確認したところ、このバリエーションが副腎皮質や脳でFAM47EやSCARB2遺伝子の発現を上昇することが判明した（図5）。また、示唆的有意性を示す新たな2バリエーションをBANK1遺伝子およびLINK00899遺伝子上に同定した。この日本人データおよびIGAPステージ1データとのトランスエスニックメタGWASを通じた解析（図6）では新たに第6番染色体上OR2B2遺伝子上のバリエーションがGWAS有意性を持ってLOADに関連（表3）することを発見するとともに、他7座位（*MTSS1L*、*CLEC3B*、*EFL1*、*FAM155A*、*NTM*、*C1S*、*TSPAN14*）の示唆的有意性をもってLOADに関連することを発見した。日本人GWASを用いたPRSの算出も試みた。サンプルの2/3を探索セット、1/3を検証コホートとして使用し、最適のPRSを選別し、最終的には年齢、性別、*APOE*ジェノタイプを加味することによりROC曲線下面積（AUC）を算出したところ、新規座位FAM47Eも含めたAUCは0.736であり、それを抜くことにより0.734となった（図7）。このFAM47EのPRSへの寄与は統計学的に有意であり、疾患発症に関連することが裏図けられた。

一方、近年欧米諸国のGWASにより同定された座位群（*APOE*座位を除く）でこの日本人集団においてADと明らかな関連を認めた座位は第8番染色体*CLU*座位、第11番染色体*PICALM*座位、第19番染色体*ABCA7*座位および第11番染色体の*SORL1*座位になる。図8に*APOE* e4 アレル頻度について、1000ゲノムデータ、NCGGデータを用いて比較した。

NCGGのAD（NCGG AD）サンプルにおける□4頻度が日本人コントロールJPT（1000ゲノムデータ、東京在住日本人）およびNCGGコントロール（NCGG CO）に比べて有意に高いことが認められるが、1000ゲノムデータより得られたアフリカ人のe4頻度がさらに高いことが印象的である。

末梢血バフィーコート（主に白血球細胞）から全RNAを抽出し、全配列解析を次世代シーケンサーにより進めてきた。これまでに約1,000例について高品質RNAを抽出、全配列解析を進めている（表1）。610例について約22,000種類の遺伝子発現解析を通して好中球の細胞数がLOADで増加することを発見している（図9）。また、ADとコントロールにおける網羅的な遺伝子発現差異の解析（図9）からADに関連した機能的モジュールとハブ遺伝子群を同定している（図10）。さらにこれらの情報を用いた機械学習を施行し軽度認知障害からADへの移行を予測できるAD症予測モデルを再検証セットでAUC 0.878、前向きコホートでAUC 0.727（図11）の正確性をもって構築することができている。

一方、GWASでは比較的頻度の高いコモンバリエーションを対象とした解析になるため、頻度の低い（アレル頻度 > 0.005）、いわゆるレアバリエーションの同定には向かない。そこで、本研究では*APOE*リスクバリエーションを持たないADサンプルを用いたエクソーム解析からのレアバリエーションの同定を試みた。その結果、SHARPIN遺伝子中にアジア人に特異的なバリエーションを発見し、疾患との強い関連を見出した（オッズ比 6.1、 $P = \sim 10^{-5}$ ）（表4）。*In vitro* 解析の結果、このバリエーションを持つタンパクは細胞内で凝集体を形成することおよび炎症に中心的な役割を果たす転写因子であるNFκBの活性に影響を与えことが判明した（図12、図13）。このSHARPINについて

さらなる疾患関連バリエントを同定しその機能解明から疾患との関連をさらに明らかとすることを目的として、SHARPIN遺伝子領域の再遺伝子配列解析をLOAD 240例、コントロール 240について行った。その結果、LOADやコントロールのみにしか認められない低頻度バリエントをSHARPIN遺伝子上に同定した。これらのバリエントについてさらにサンプル数を増加して関連解析を施行したところADと有意に関連するアミノ酸変化を伴うバリエントを同定している（表5）。このバリエントについてHEK293細胞に強制発現し、細胞内局在を観察したところLOAD感受性G186Rと同様にドット状のタンパク局在を示すことが観察された（図14）。また、G186Rと同様に免疫系の重要な転写因子NFkBの活性に与える影響を見たところ、この変異によってNFkBの活性がG186R同様に低下することが判明した（図14）。これらの結果は複数のバリエントがコードするSHARPINの機能変化がLOADの発症に関与することを裏付けている。

D. 考察

これまでに認知症関連検体を含む約22,700検体についてASAおよびジャポニカアレイを用いた日本人に特化したジェノタイピングを施行している。これは認知症関連として民族に特化したジェノタイピングアレイで解析した本邦最大のデータとなっている。約11,700例を用いた日本人に特化したGWASおよび再検証解析からはGWAS有意性を示す新規LOAD感受性座位4番染色体上FAM47E座位に同定しており最も有意なバリエントは脳における遺伝子発現などに影響を与えることも判明している。さらに欧米人LOAD GWASデータ（IGAP）とのトランスエスニックメタ解析からは新たに民族間共通の6番染色体座位OR2B2がGWAS有意性を持って同定されており、着実に遺伝因子群の発見に至っている。

解析の大規模化によりさらに新たな日本人特有や民族間共通のAD感受性座位群が同定できるときたいされADの全容解明に寄与できる。RNA-seqを用いたオミックス解析については、現在までに998例について配列決定を完了した。610サンプルのRNA-seqデータを用いた解析よりLOADにおける好中球の上昇、LOAD関連ハブ遺伝子群の同定からこれらの情報を用いた機械学習を施行しLOAD発症予測モデルを構築した（前向きコホートにおけるAUC 0.727）。これらは更なるコホートによる検証を経て臨床応用が可能になる。また、日本人において初めて我々が同定したLOAD感受性遺伝子であるSHARPINについては、そのバリエントが炎症、免疫系の制御に関連している可能性が実験結果より浮かび上がっている。海外でADと関連するとして同定されたTREM2遺伝子内のレアバリエントについても同様に脳における炎症、免疫系での制御がADに関連すると報告されていることから、今回同定したSHARPIN分子の詳細な解析からADの病態解明の一助になる可能性が大きい。さらにLOADに強い影響を与える可能性のレアバリエントがSHARPIN内に発見されており、複数のバリエントが疾患感受性である可能性が浮上してきた。今後の解析ではSHARPIN分子のADとの関連機構をさらに明らかとすべく、SHARPINあるいは関連分子をターゲットにした創薬の可能性も十分考慮できる。

E. 結論

民族に特化したLOADのGWASを通して新たに11個の疾患感受性染色体領域（ $P < 1 \times 10^{-5}$ 、表6）を同定した。これらはこれまでの欧米における大規模解析で見つかったものではなく、日本人に特異的あるいは日本人で影響が強いLOAD感受性座位であると考えられた。今後の日本人サンプル数の大規模化によ

る解析とUKバイオバンク等から抽出した大規模欧米人データとのトランスエスニックメタ解析を組み合わせるにより、遺伝率を占める遺伝因子群を同定し疾患の全容解明に繋げることができると同時に遺伝因子群を用いた疾患発症の正確な早期予測のためのポリジェニックリスクスコアの構築も可能となる。全RNA配列解析及びその統合解析においても同様に大規模化することによる真の疾患感受性パスウェイの同定、分子機能の解明、それらの情報を用いた機械学習などから正確度の高い疾患予測モデルの構築へと発展させることができる。またここで同定したSHARPINをはじめとして疾患に強く寄与するレアバリエーションの全ゲノムやエクソームシーケンス解析によるさらなる同定も、遺伝率を解明しドラッグターゲットの探索やドラッグリポジショニングに寄与できると考えられる。

F. 健康危険情報

本研究集団ではAPOE ε4アレルを一つ持つ場合、ADに対するオッズ比は2.57程度となる。95%信頼区間は2.21~2.99。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. *Translational Psychiatry* 11, 151. doi: 10.1038/s41398-021-01272-3. Ethnic and trans-ethnic genome-wide association studies identify new loci influencing Japanese Alzheimer's disease risk. 2021. Shigemizu D, Mitsumori R, Akiyama S, Miyashita A, Morizono T, Higaki S, Asanomi Y, Hara N, Tamiya G, Kinoshita K, Ikeuchi T, Niida S, Ozaki K.
2. *Alzheimer's Research & Therapy* 12: 145. doi: 10.1186/s13195-020-00716-0. Prognosis prediction model for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease created by integrative analysis of multi-omics data. 2020. Shigemizu D, Akiyama S, Higaki S, Sugimoto T, Sakurai T, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Ochiya T, Niida S, Ozaki K.
3. *Journal of Human Genetics* Published Online 26 October (2020). doi:

10.1038/s10038-020-00864-z.

Association of an IGHV3-66 gene variant with Kawasaki disease. 2020. Johnson T, Mashimo Y, Wu JY, Yoon D, Hata A, Kubo M, Takahashi A, Tsunoda T, Ozaki K, Tanaka T, Ito K, Suzuki H, Hamada H, Kobayashi T, Hara T, Chen CH, Lee YC, Liu YM, Chang LC, Chang CP, Hong YM, Jang G, Yun S, Yu J, Lee KY, Kim JJ, Park T, Lee JK, Chen YT, Onouchi Y.

4. *Nature Genetics* 52: 1169-1177 doi: 10.1038/s41588-020-0705-3. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. 2020. Koyama S, Ito K, Terao C, Akiyama M, Horikoshi M, Momozawa Y, Matsunaga H, Ieki H, Ozaki K, Onouchi Y, et al.
5. *Nature Genetics* 52 (7): 669-679. doi: 10.1038/s41588-020-0640-3. Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. 2020. Ishigaki K, Akiyama M, Kanai M, Takahashi A, Kawakami E, Sugishita H, Sakaue S, Matoba N, Low SK, Okada Y, Terao C, Amariuta T, Gazal S, Kochi Y, Horikoshi M, Suzuki K, Ito K, Koyama S, Ozaki K, Niida S. et al.
6. *Circulation: Genomics and Precision Medicine* 13 (3), e002670. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002670.
7. Transethnic meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new loci for coronary artery disease. 2020. Matsunaga H, Akiyama M, Takahashi A, Nomura S, Ozaki K, Onouchi Y, Suna S, Ogishima S, Yamamoto M, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Tanaka K, Naito M, Akai W, Tanaka H, Sakata Y, Morita H, Matsuda K, Murakami Y, Akazawa H, Kubo M, Kamatani Y, Komuro I, Ito K.
8. *BMC Med Genomics*. 30;12(1):150. doi: 10.1186/s12920-019-0607-3. A comparison of machine learning classifiers for dementia with Lewy bodies using miRNA expression data. 2019. Oct. Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Sakurai T, Ozaki K, Ochiya T, Niida S.

9. *Molecular Medicine*. 20;25(1):20. doi.org/10.1186/s10020-019-0090-5. A rare functional variant of *SHARPIN* attenuates the inflammatory response and associates with increased risk of late-onset Alzheimer's disease. 2019. Jun. Asanomi Y, Shigemizu D, Miyashita A, Mitsumori R, Mori T, Hara N, Ito K, Niida S, Ikeuchi T, Ozaki K.
10. *Genome Wide Association Studies*. Chapter 2 p21-36. Genetics of Coronary Artery Diseases. Springer Nature (2019). Ozaki K, Tanaka T.
11. *BRAIN and NERVE* 71 卷 10 号 p1039-1051、アルツハイマー病の遺伝的背景 医学書院 (2019). 尾崎浩一、新飯田俊平.
12. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature*. 24:100383 (2019). doi: 10.1016/j.ijcha. Pathway analysis with genome-wide association study (GWAS) data detected the association of atrial fibrillation with the mTOR signaling pathway. 2019.100383. Ebana Y, Sun Y, Yang X, Watanabe T, Makita S, Ozaki K, Tanaka T, Arai H, Furukawa T.
13. *Communication Biology*. 2:77. doi: 10.1038/s42003-019-0324-7. Risk prediction models for dementia constructed by supervised principal component analysis using miRNA expression data. 2019. Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Matsukuma K, Ichikawa M, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Ochiya T, Niida S.
14. *Sci. Rep.* 8(1):5608 IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis. 2018.Apr. Shigemizu D, Miya F, Akiyama S, Okuda S, Boroevich K, Fujimoto A, Nakagawa H, Ozaki K, Niida S, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Kato M, Yamasaki M, Matsunaga T, Mutai H, Kosaki K, and Tsunoda T.
15. *Scientific Reports*. 9, 1008. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. 2019. Saji N, Niida S, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Toba K, Sakurai T.
16. *Hum Genet*. 137, 521-533. Integrated analysis of human genetic association study and mouse transcriptome suggests LBH and SHF genes as novel susceptible genes for amyloid- β accumulation in Alzheimer's disease. 2018. Yamaguchi-Kabata Y, Morihara T, Ohara T, Ninomiya T, Takahashi A, Akatsu H, Hashizume Y, Hayashi N, Shigemizu D, Boroevich KA, Ikeda M, Kubo M, Takeda M, Tsunoda T.
17. *Frontiers in Genetics* 9, 115 Empirical Bayes estimation of semi-parametric hierarchical mixture models for unbiased characterization of polygenic disease architectures. 2018 Nishino J, Kochi Y, Shigemizu D, Kato M, Ikari K, Ochi H, Noma H, Matsui K, Morizono T, Boroevich K, Tsunoda T, and Matsui S.
2. 学会発表
1. 櫻井 孝、尾崎浩一 大脳白質病の臨床的リスク 第 39 回日本認知症学会学術集会 シンポジウム 19 (名古屋、2020 年 11 月 27 日)
2. アミロイドカスケード仮説 ; アルツハイマー病の原因遺伝子, 感受性遺伝子からの考察 宮下 哲典, 原 範和, 春日健作, 菊地 正隆, 尾崎 浩一, 新飯田俊平, 池内 健 第 39 回日本認知症学会、シンポジウム、2020/11/26~28、国内 (Web)
3. 日本人コホート JGSCAD, J-ADNI, NCGG, ToMMo におけるバリエーション解析: *APOE* 宮下 哲典, 原 範和, 春日 健作, Liu Lixin, 樋口 陽, Zhu Bin, 月江 珠緒, 長谷川舞衣, Adyfitrah Yusran, 石黒 敬信, 村上 涼太, 菊地 正隆, 中谷 明弘, 尾崎 浩一, 新飯田俊平, 赤澤 宏平, 桑野 良三, 岩坪 威, 池内 健 第 39 回日本認知症学会、シンポジウム、2020/11/26~28、国内 (Web)
4. Kokubo M, Ozaki K, Nakanishi H, Ohta H, Shimizu A, Arai H, Sakurai T. Genome-Wide Association Study identifies two novel chromosome loci associated with Cerebral White Matter Hyperintensities volume in Japanese population. Alzheimer's Association International Conference® 2020, 2020/7/28 (Web).
5. Kikuchi M, Miyashita A, Hara N, Shigemizu D, Ozaki K, Niida S, Ikeuchi T, Nakaya A. Polygenic analysis of late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. 2020

- Alzheimer's Association International Conference, 2020/7/27 (Web).
6. Identification of loci influencing four types of cognitive impairment, ポスター、Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, Ozaki K, The Japan Society of Human Genetics, 2020/11/18, 国内 (Web) .
 7. Identification of the novel rare variants in SHARPIN associated with the risk of late-onset Alzheimer's disease, 口頭、Asanomi Y, Shigemizu D, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, The Japan Society of Human Genetics, 2020/11/18, 国内 (Web) .
 8. Molecular genetics of cognitive impairment in Japanese. Ozaki K, Asian Forum of Alzheimer's Disease (AFAD) 2019, Tokyo, 2020/2/8, 国内, 口頭
 9. NCGG における認知症のゲノム解析, 尾崎浩一, 東京都健康長寿医療センターセミナー, 東京, 2020/1/14, 国内, 口頭
 10. JAMIR-eQTL: Japanese genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci, Akiyama S, Higaki S, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D, The 42 Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, 2019/12/5, 国内, ポスター.
 11. 日本人における 5 種認知症のゲノムワイドな関連解析, Mitsumori R, Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Mori T, Niida S, Ozaki K, The 42 Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, 2019/12/3, 国内, ポスター.
 12. Prognosis prediction model for Alzheimer's disease conversion from mild cognitive impairment using integrative multi-omics data, Shigemizu D, Akiyama S, Higaki S, Sugimoto T, Sakurai T, Niida S, Ozaki K, The Japan Society of Human Genetics, 2019/11/9, 国内, 口頭.
 13. Genome wide association study for dementias in a Japanese population, Mitsumori R, Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Mori T, Niida S, Ozaki K, The Japan Society of Human Genetics, 2019/11/7, 国内, 口頭.
 14. Functional analysis for the variants associated with the risk of late-onset Alzheimer's disease, Mori T, Shigemizu D, Asanomi Y, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, The Japan Society of Human Genetics, 2019/11/7, 国内, ポスター.
 15. A nonsynonymous variant of SHARPIN attenuates the inflammatory response and associates with late-onset Alzheimer's disease, Asanomi Y, Shigemizu D, Miyashita A, Mitsumori R, Mori T, Hara N, Ito K, Niida S, Ikeuchi T, Ozaki K, The Japan Society of Human Genetics, 2019/11/7, 国内, ポスター.
 16. Genome wide association study for dementias in a Japanese population, Mitsumori R, Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Mori T, Niida S, Ozaki K, The American Society of Human Genetics, 2019/10/19, 国外, ポスター.
 17. Whole exome sequencing identifies a rare functional variant SHARPIN G186R associated with increased risk of late-onset Alzheimer's disease, Asanomi Y, Shigemizu D, Miyashita A, Mitsumori R, Mori T, Hara N, Ito K, Niida S, Ikeuchi T, Ozaki K, The American Society of Human Genetics, 2019/10/19, 国外, ポスター.
 18. A comparison of machine learning classifiers for dementia with Lewy bodies using miRNA expression data, Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Sakurai T, Ozaki K, Niida S, The American Society of Human Genetics, 2019/10/17, 国外, ポスター.
 19. Exploration of serum microRNA biomarkers for dementia-risk prediction, Asanomi Y, Shigemizu D, Kayano M, Matsukuma K, Ichikawa M, Sudo H, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, and Niida S, 第 6 回 JMAC シンポジウム, 2019/9/24, 国内, ポスター.
 20. JAMIR-eQTL: Japanese genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci, Akiyama S, Higaki S, Niida S, Ozaki K, Shigemizu D, 第 8 回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2019), 2019/9/10, 国内, ポスター.
 21. Multiclass classification model for dementia-type prediction using serum microRNA biomarkers, Asanomi Y, Shigemizu D, Sakurai T, Ozaki K, Ochiya T, Niida S, 第 8 回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2019), 2019/9/10, 国内, ポスター.
 22. Polygenic analysis of Alzheimer's disease in Japanese population,

- Kikuchi M, Miyashita A, Ozaki K, Niida S, Ikeuchi T, Nakaya A, 第 13 回国際ゲノム会議国, 2019/6/25~27, 国内, ポスター.
23. Genome wide association study for late-onset Alzheimer's disease in Japanese population, Ozaki K, European Society of Human Genetics (ESHG).2019/6/16, 海外, ポスター
 24. Molecular Genetics of Late-onset Alzheimer's disease. Ozaki K. The 5th NCGG – ICAH Symposium, 2019/4/11, 国内, 口頭
 25. Genetic analysis for late-onset Alzheimer's disease in Japanese population, 口頭, Ozaki K, Asian Forum on Alzheimer's and Dementia 2018, 2018/11/23, 国外.
 26. 認知症の血液 miRNA マーカー開発, 口頭, 新飯田俊平, 第 6 回 JMAC シンポジウム, 2019/1/24, 国内.
 27. The construction of risk prediction models for dementia with supervised principal component analysis using miRNA expression data, ポスター, Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Matsukuma K, Ichikawa M, Sudo H, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Niida S, 第 6 回 JMAC シンポジウム, 2019/1/24, 国内.
 28. Exploration of serum microRNA biomarkers for dementia-risk prediction, ポスター, 浅海裕也, 重水大智, 茅野光範, 松熊佳奈, 市川真紀子, 須藤裕子, 滝澤聡子, 櫻井孝, 尾崎浩一, 新飯田俊平, 第 6 回 JMAC シンポジウム, 2019/1/24, 国内.
 29. Trans-ethnic meta-analysis of genome-wide association studies for coronary artery disease reveals genetic differences between Japanese and Europeans. ポスター, Matsunaga H, Koyama K, Ozaki K, Ito T. The American Society of Human Genetics 2018 (San Diego), 2018/10/19, 国外.
 30. The construction of risk prediction models for dementia with supervised principal component analysis using miRNA expression data, ポスター, Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Matsukuma K, Ichikawa M, Sudo H, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Niida S, The American Society of Human Genetics 2018, 2018/10/19, 国外.
 31. 認知臨床ゲノム情報データベース構築に関する開発研究, ポスター, 池内 健, 新飯田俊平, 佐々木貴史, 尾崎浩一, 新井康通, 中谷明弘, 柿田明美, 鈴木一詩, 齋藤祐子, 村山繁雄, 橋詰良夫, 寺田整司, 吉田真理, 嶋田裕之, 三村 将, 岡野栄之, 岩坪 威, 秋山治彦, 森 啓, 第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018/10/12, 国内.
 32. 認知症の血中マイクロ RNA マーカー探索, ポスター, 櫻井 孝, 重水大智, 浅海裕也, 佐治直樹, 尾崎浩一, 松熊佳奈, 市川真紀子, 須藤裕子, 近藤哲司, 滝澤聡子, 新飯田俊平, 第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018/10/12, 国内.
 33. The construction of risk prediction models for dementia with supervised principal component analysis using miRNA expression data, 口頭, Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Matsukuma K, Ichikawa M, Sudo H, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Niida S, 第 63 回日本人類遺伝学会, 2018/10/12, 国内.
 34. 日本人における 4 種の認知症病型のゲノムワイド関連解析, ポスター, 光森理紗, 浅海裕也, 重水大智, 森 大気, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 第 63 回日本人類遺伝学会, 2018/10/12, 国内.
 35. 日本人における遅発性アルツハイマー病患者由来末梢血単核細胞の発現量の形質遺伝子座解析, ポスター, 森 大気, 重水大智, 秋山真太郎, 光森理紗, 浅海裕也, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 第 63 回日本人類遺伝学会, 2018/10/12, 国内.
 36. 遅発性アルツハイマー病新規リスクレバリエント候補の関連解析, 口頭, 浅海裕也, 重水大智, 光森理紗, 森 大気, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 第 63 回日本人類遺伝学会, 2018/10/12, 国内.
 37. The construction of risk prediction models for dementia with supervised principal component analysis using miRNA expression data, ポスター, Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Matsukuma K, Ichikawa M, Sudo H, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Niida S, 第 10 回日本 RNAi 研究会/第 5 回日本細胞外小胞学会 JSEV, 2018/8/30, 国内.
 38. 認知症のリキッドバイオプシーを目指した血清マイクロ RNA バイオマーカーの探索, ポスター, 浅海裕也, 重水大智, 茅野光範, 松熊佳奈, 市川真紀子, 須藤裕子, 滝澤聡子, 尾崎浩一, 新飯田俊平, 第 10 回日本 RNAi 研究会/第 5 回日本細胞外小胞学会 JSEV, 2018/8/30, 国内.

図1 大規模ゲノム・オミックス情報の収集と解析

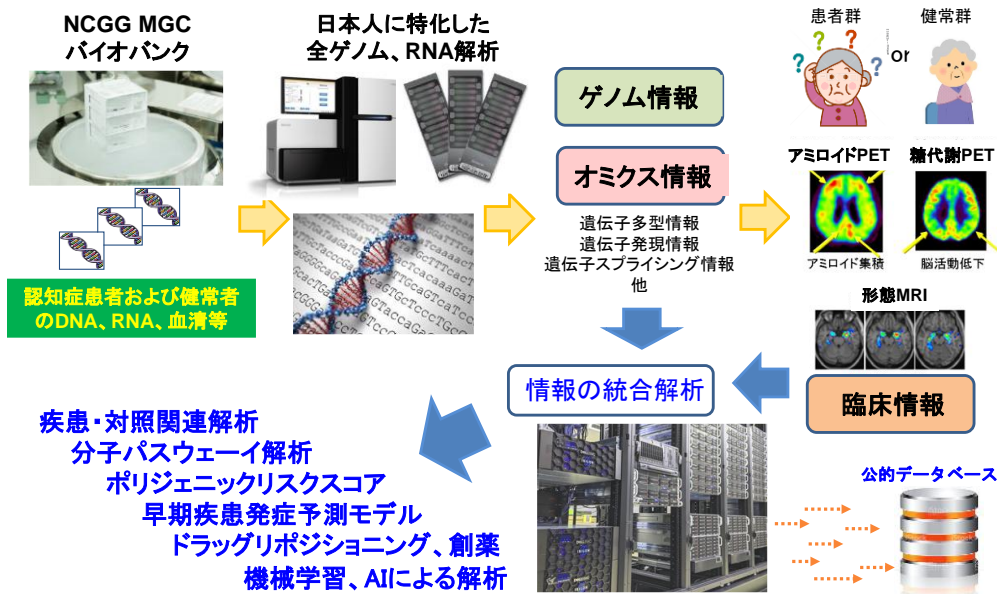


図2 エクソーム解析による LOAD 関連レアバリアントの同定パイプライン

(CADD ; Combined Annotation Dependent Depletion = 変異の有害性の検定法、VCF ; 変異情報ファイル、NC subjects ; 認知機能正常サンプル)

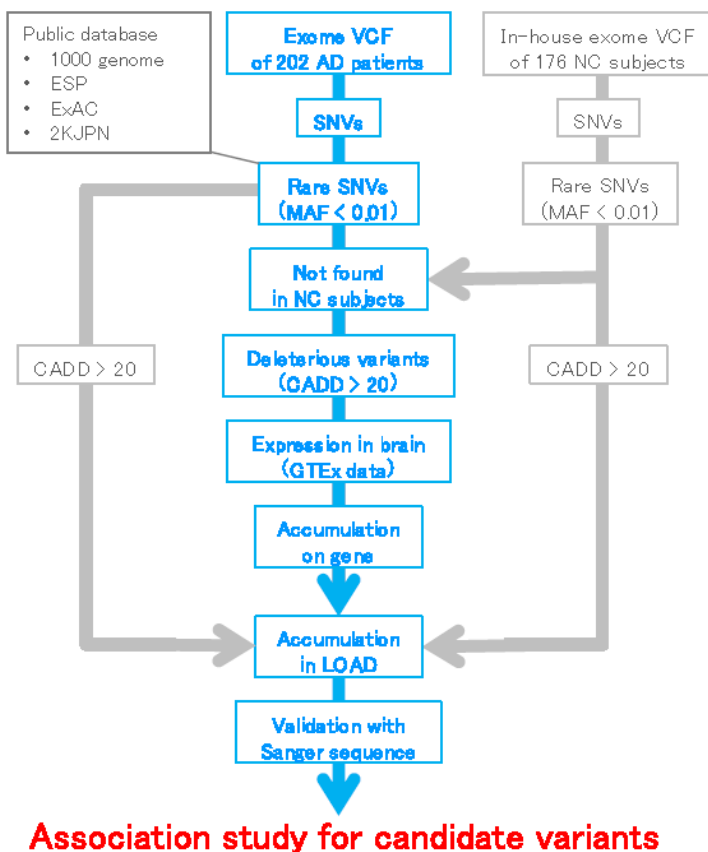


表 1 全ゲノムジェノタイプングおよび全 RNA 配列解析数

(AD ; アルツハイマー病、MCI ; 軽度認知障害、VaD ; 血管性認知症、FTD ; 前頭側頭型認知症、DLB ; レビー小体型認知、NPH ; 正常圧水頭症、PD ; パーキンソン病、CN ; 認知機能正常)、その他 ; 主観的認知障害 (SCI)、大脳皮質基底核変性症、病型不明の認知症など

解析プラットフォーム	AD	DLB	FTLD	MCI	VaD	NPH	PD	CN	その他	総数
SNP array	6,407	119	25	1,171	70	128	0	13,508	1,352	22,780
Transcriptome (mRNA)	356	-	-	400	-	-	-	242	-	998

図 3 GWAS ストラテジー

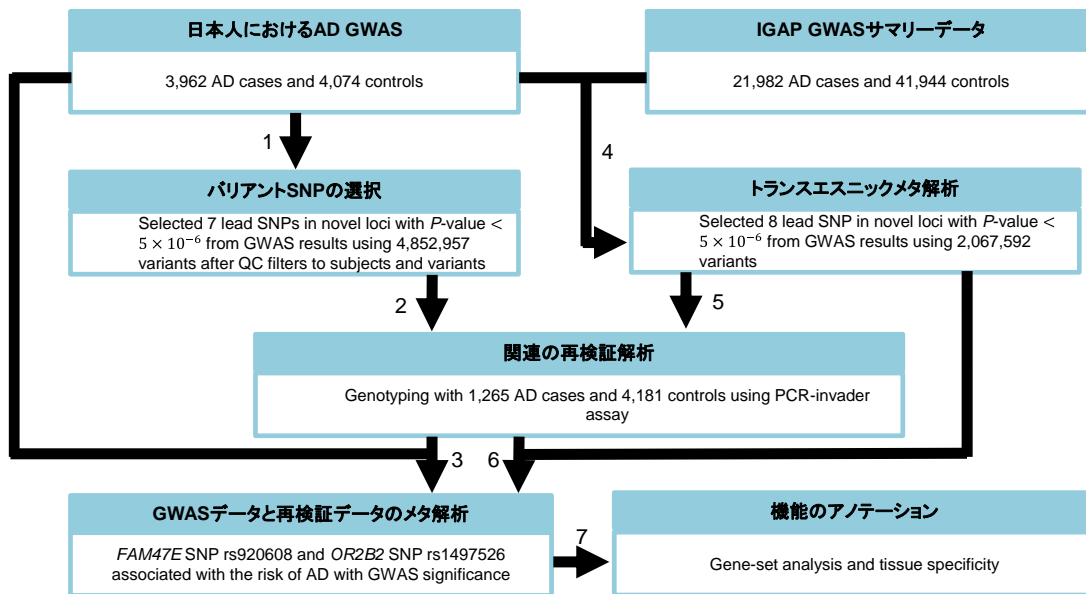


図 4 日本人 GWAS による新規アルツハイマー感受性座位 (*FAM47E* 座位) の同定

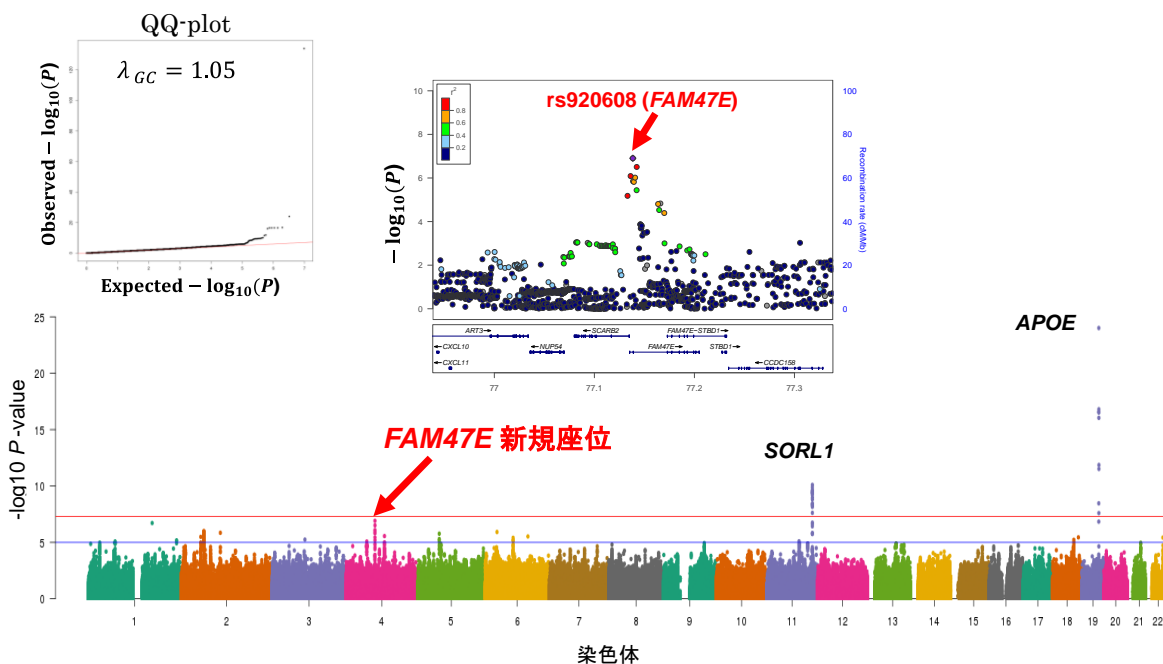


表 2 日本人 LOAD GWAS で上位を示したローカスの再検証とメタ解析

マーカーID	アレル	近傍遺伝子	ステージ (N)	サンプル数		アレル頻度		オッズ比	95% 信頼区間	P
				疾患	対照	疾患	対照			
rs920608	C/A	FAM47E	GWAS (8,030)	3,959	4,071	0.030	0.046	0.63	0.53-0.75	1.25×10^{-7}
			再検証 (3,662)	1,216	2,446	0.037	0.046	0.74	0.57-0.97	2.72×10^{-2}
			メタ解析 (11,692)	5,175	6,517	0.032	0.046	0.65	0.57-0.75	5.34×10^{-9}

図 5 eQTL マッピングによる FAM47E 座位の FAM47E および近傍遺伝子発現に与える影響

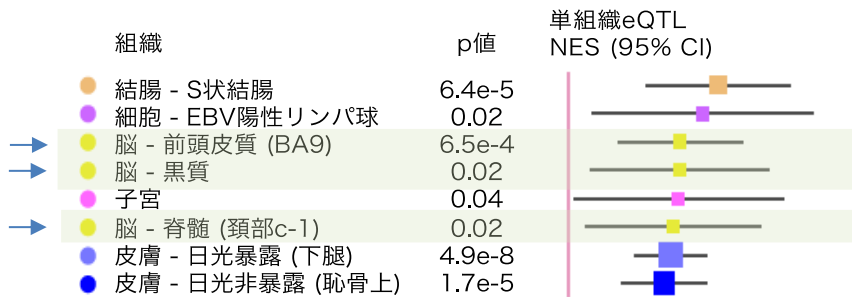


図 6 日本人および既報欧米人 (IGAP) データを用いたトランスエスニック GWAS

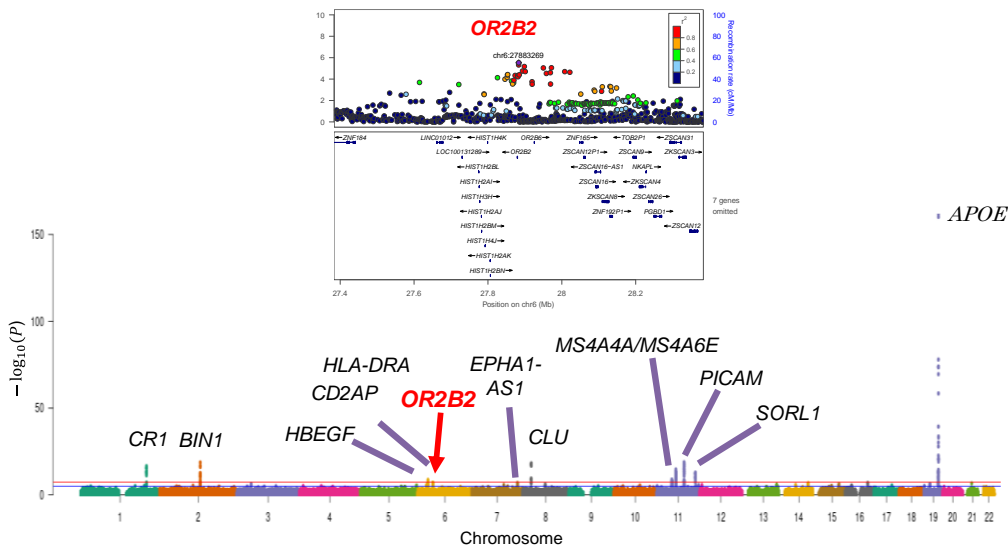


表 3 民族集団間 GWAS で上位を示したローカスの再検証とメタ解析

遺伝子	民族集団間メタGWAS				再検証解析				統合メタ解析		
	マーカー ID	P値	代理 SNPs	オッズ比 (IGAP, GWAS)	サンプル数		アレル頻度		オッズ比	P値	メタ解析P値
					疾患	対照	疾患	対照			
OR2B2	rs1497525	2.96×10^{-6}	rs1497526	1.12, 1.18	1,156	2,385	0.15	0.12	1.34	1.98×10^{-4}	2.14×10^{-8}

民族集団間メタ解析: 日本人: 3962 vs 4074、欧米人: 21982 vs 41944

再検証解析: 日本人: 1156 vs 2421

(IGAP; International Genomics of Alzheimer's Project)

図 7 ポリジェニックリスクスコアの構築と *FAM47E* SNP の効果

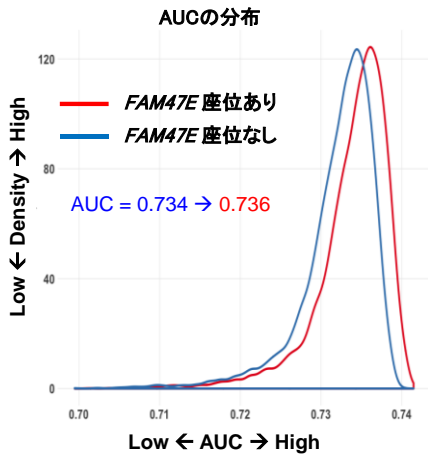


図 8 *APOE* ε2, ε3, ε4 の各人種および日本人 AD、control における頻度 (NCGG_AD、CO 以外は 1000 ゲノムデータベースより抽出) (Hap_JPT; 東京在住日本人、EAS; 東アジア人、EUR; ヨーロッパ人、AMR; アメリカ人、AFR; アフリカ人)

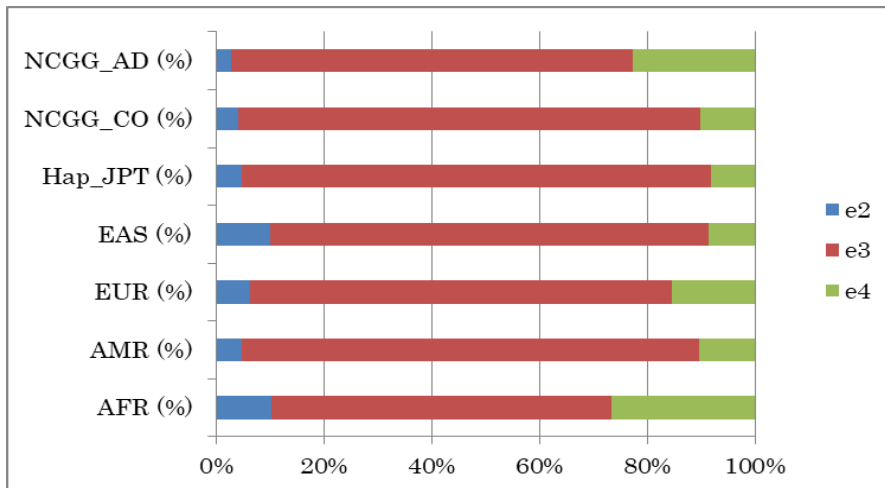


図 9 好中球数の MCI 患者、AD 患者における上昇

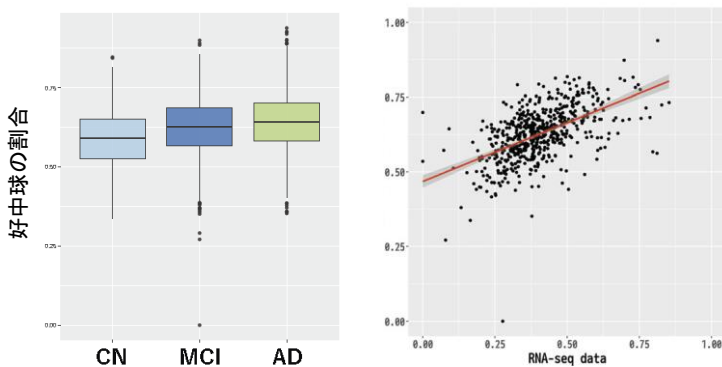


図 10 AD とコントロールでの遺伝子発現差異とハブ遺伝子群

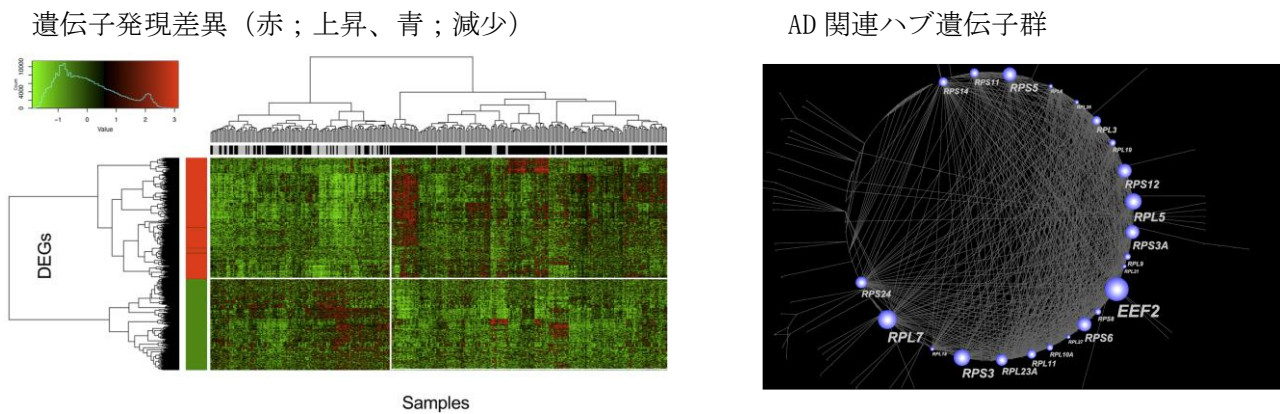


図 11 前向きコホートを用いた AD コンバージョン予測モデルの検証 (AUC = 0.727)

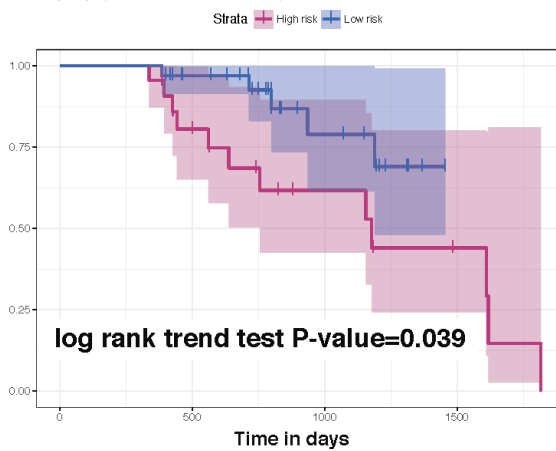


表 4 新規 AD 関連レアバリアントの同定

dbSNP ID	Chr.	Gene	Phase	Number of samples		Number of variants		MAF		OR	95%CI	P
				Cases	CO	Cases	CO	Cases	CO			
rs572750141	8	SHARPIN	1 st cohort	2383	13973	10	7	0.002	0.0003	8.4	3.2-22.1	2.28×10^{-7}
			2 nd cohort	2180	2486	1	1	0.0002	0.0002	1.1	0.02-89.5	1
			Combined*	4563	16459	11	8	0.001	0.0002	6.1	2.4-15.5	1.15×10^{-5}

ID; identifier, Chr.; chromosome, MAF; minor allele frequency, OR; odds ratio, CI; confidence interval

*; P value was calculated by Mantel-Haenszel test.

図 12 正常とバリエント SHARPIN タンパクの細胞内局在

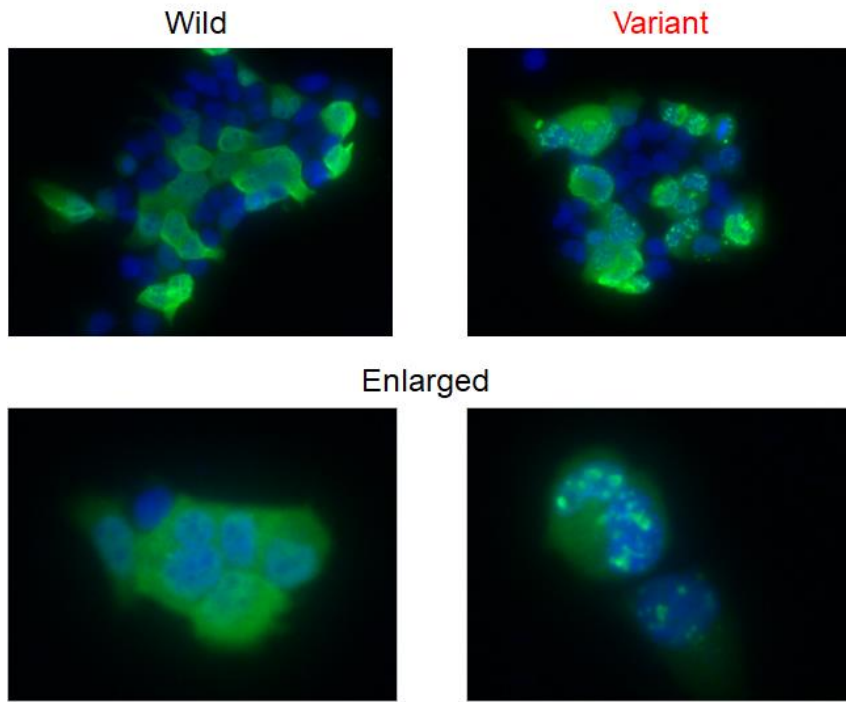


図13 正常とバリエントSHARPINタンパクの炎症関連 NFκB 活性

➤ TNFα-induced NF-κB activation

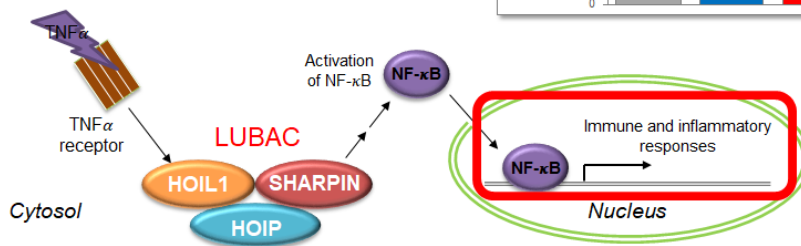
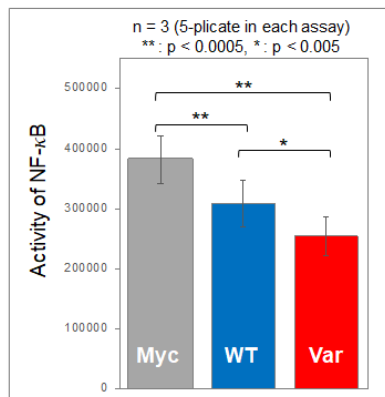
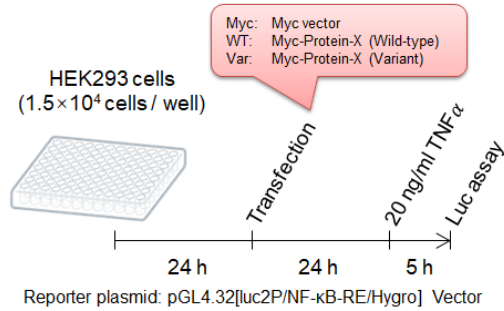


表 5 SHARPIN 候補バリエントの関連解析結果

Phase	No. of samples		No. of variants Hetero (Homo)		MAF		OR	95%CI	P
	Cases	Controls	Cases	Controls	Cases	Controls			
1 st cohort	2,722	9,348	73 (1)	179	0.014	0.0096	1.45	1.10-1.90	0.0075
2 nd cohort	2,321	2,636	57	42	0.012	0.0080	1.55	1.04-2.31	0.031
Combined*	5,043	11,984	130 (1)	221	0.013	0.0092	1.48	1.18-1.85	0.00075

MAF: minor allele frequency, OR; odds ratio, CI; confidence interval

*; P value was calculated by Mantel-Haenszel test.

図 14 新規 SHARPIN リスクバリアントの解析



表6 GWASで同定した感受性座位群

	GWAS 有意性 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を示した新規座位	$P < 1 \times 10^{-5}$ の有意性 を示した新規座位
日本人の GWAS 解析	<i>FAM47E</i>	<i>BANK1, LINC00899</i>
民族集団横断型メタ解析	<i>OR2B2</i>	<i>MTSS1L, CLEC3B, EFL1, FAM155A, NTM, CIS, TSPAN14</i>

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
尾崎浩一	Genetics of Coronary Artery Diseases.	Tatsuhiko Tsunoda, Toshihiro Tanaka, Yusuke Nakamura	<i>Genome Wide Association Studies.</i>	Springer Nature	アメリカ	2019	Chapter 2 p21-36.
尾崎浩一 新飯田俊平	アルツハイマー病の遺伝的背景		<i>BRAIN and NERVE</i>	医学書院	東京	2019	71巻10号, p1039-1051

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shigemizu D, Mitsumori R, Akiyama S, Miyashita A, Morizono T, Higaki S, Asanomi Y, Hara N, Tamiya G, Kinoshita K, Ikeuchi T, Niida S, Ozaki K.	Ethnic and trans-ethnic genome-wide association studies identify new loci influencing Japanese Alzheimer's disease risk.	Translational Psychiatry	11	151	2021
Shigemizu D, Akiyama S, Higaki S, Sugimoto T, Sakurai T, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Ochiya T, Niida S, Ozaki K.	Prognosis prediction model for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease created by integrative analysis of multi-omics data.	Alzheimer's Research & Therapy	12	145	2020
Johnson T, Mashimo Y, Wu JY, Yoon D, Hata A, Kubo M, Takahashi A, Tsunoda T, Ozaki K, Tanaka T, Ito K, Suzuki H, Hamada H, Kobayashi T, Hara T, Chen CH, Lee YC, Liu YM, Chang LC, Chang CP, Hong YM, Jang G, Yun S, Yu J, Lee KY, Kim JJ, Park T, Lee JK, Chen YT, Oouchi Y.	Published Online 26 October (2020). doi: 10.1038/s10038-020-00864-z. Association of an IGHV3-66 gene variant with Kawasaki disease.	Journal of Human Genetics	Published Online		2020

Koyama S, Ito K, Terao C, Akiyama M, Horikoshi M, Momozawa Y, Matsunaga H, Ieki H, <u>Ozaki K</u> , Onouchi Y, <u>et al.</u>	Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease.	Nature Genetics	52	1169-1177	2020
Ishigaki K, Akiyama M, Kanai M, Takahashi A, Kawakami E, Sugishita H, Sakaue S, Matoba N, Low SK, Okada Y, Terao C, Amariuta T, Gazal S, Kochi Y, Horikoshi M, Suzuki K, Ito K, Koyama S, <u>Ozaki K</u> , Niida S. <u>et al.</u>	Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases.	Nature Genetics	52 (7)	669-679	2020
Matsunaga H, Akiyama M, Takahashi A, Nomura S, <u>Ozaki K</u> , Onouchi Y, Suna S, Ogishima S, Yamamoto M, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Tanaka K, Naito M, Akai W, Tanaka H, Sakata Y, Morita H, Matsuda K, Murakami Y, Akazawa H, Kubo M, Kamatani Y, Komuro I, Ito K.	Transethnic meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new loci for coronary artery disease.	Circulation: Genomics and Precision Medicine.	13(3)	e002670	2020
<u>Shigemizu D</u> , Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Smakurai T, <u>Ozaki K</u> , Ochiya T, <u>Niida S</u> .	A comparison of machine learning classifiers for dementia with Lewy bodies using miRNA expression data.	BMC Medical Genomics.	30;12(1)	150	2019
Asanomi Y, <u>Shigemizu D</u> , Miyashita A, Mitsumori R, Mori T, Hara N, Ito K, <u>Niida S</u> , Ikeuchi T, <u>Ozaki K</u> .	A rare functional variant of <i>SHARPIN</i> attenuates the inflammatory response and associates with increased risk of late-onset Alzheimer's disease.	Molecular Medicine.	25(1)	20	2019
Ebana Y, Sun Y, Yang X, Watanabe T, Makita S, <u>Ozaki K</u> , Tanaka T, Arai H, Furukawa T.	Pathway analysis with genome-wide association study (GWAS) data detected the association of atrial fibrillation with the mTOR signaling pathway.	International Journal of Cardiology. Heart & Vascular Medicine.	24	100383	2019

Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharmarova A, Tsunoda T, Matsukuma K, Ichikawa M, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Ochiya T, Niida S.	Risk prediction models for dementia constructed by supervised principal component analysis using miRNA expression data.	Communications in Biology.	2	77	2019
Shigemizu D, Miya F, Akiyama S, Okuda S, Boroevich K, Fujimoto A, Nakagawa H, Ozaki K, Niida S, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Kato M, Yamasaki M, Matsunaga T, Mutai H, Kosaki K, Tsunoda T.	IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis.	Scientific Reports.	8 (1)	5608	2018
Nagata Y, Hirayama A, Ikeda S, Shirahata A, Shoji F, Maruyama M, Kayano M, Bundo M, Hattori K, Yoshida S, Goto Y, Urakami K, Soga T, Ozaki K, Niida S.	Comparative analysis of cerebrospinal fluid metabolites in an Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Japanese cohort.	Biomarker Research	6	5	2018
Saji N, Niida S, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Toba K, Sakurai T.	Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan.	Scientific Reports.	9	1008	2019
Yamaguchi-Kabata Y, Morihara T, Ohara T, Ninomiya T, Takahashi A, Akatsu H, Hashizume Y, Hayashi N, Shigemizu D, Boroevich KA, Ikeda M, Kubo M, Takeda M, Tsunoda	Integrated analysis of human genetic association study and mouse transcriptome suggests LBH and SHF genes as novel susceptible genes for amyloid- β accumulation in Alzheimer's disease.	Hum Genet.	137	521-533.	2018
Nishino J, Kochi Y, Shigemizu D, Kato M, Ikari K, Ochiya H, Noma H, Matsui K, Morizono T, Boroevich K, Tsunoda T, and Matsui S:	Empirical Bayes estimation of semi-parametric hierarchical mixture models for unbiased characterization of polygenic disease architectures.	Frontiers in Genetics	9	115	2018